

特開平7-330773

(43) 公開日 平成7年(1995)12月19日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/22		7019-4C		
A 6 1 K 31/40	A D U	C		
49/00				
51/00				

(54) 【発明の名称】 ポルフィリン誘導体とその用途

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、側鎖上に不斉炭素がなく且つ種々の官能基を持たせるように工夫し色々な官能基を持つ生理活性物質と結合できるようにデザインされた癌指向性ポルフィリン系薬剤で、放射性金属 (R I) や中性子捕捉療法 (B N C T) のための¹⁸B化合物と結合させて放射性診断、核磁気共鳴診断 (M R I) や B N C T に適した薬剤を提供することを目的とする。

【構成】 本発明は、種々の官能基 (ケトン基、水酸基、アミノ基、カルボキシル基など) 担持ポルフィリン類、およびそれに多官能性化合物を介して得られた放射性金属や¹⁸B化合物との結合体で構成される。

(71) 出願人 591273432
東洋硝子工業株式会社
岡山県浅口市郡里庄町大字坂中75番地の1

(72) 発明者 飯田 功
岡山県笠岡市小平井1786番地の4

(72) 発明者 中島 達
北海道旭川市藤が丘5条4丁目4番地の34

(72) 発明者 小清水 弘一
奈良県奈良市法蓮山脈西町856番地の10

(72) 発明者 高田 弘之
岡山県浅口市郡里庄町里見2098番地

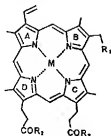
(72) 発明者 乾 裕史
岡山県笠岡市笠岡4913番地の9

(74) 代理人 弁理士 高橋 三郎

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、R₁はX、OH、OX、NH₂、またはNHX、R₂はOHまたはY、Xは多官能性カルボン酸から2HあるいはOHを除いた残基、Yはアミノ酸またはアミノアルコールからHを除いた残基、Mは2H、ZnまたはMn)で示されるボルフィリンあるいは金属ボルフィリン化合物。(但し式中、ボルフィリン骨格の4つのピロール環のうちA及びB環の側鎖の官能基がそれぞれ入れ替わった位置異性体も含む。)

【請求項2】 請求項1記載のボルフィリンおよび金属ボルフィリン化合物からなる診断用および/または治療用剤。

【請求項3】 癌の診断に使用される請求項2記載の担体と短半減期放射性金属との組み合わせからなる放射性診断剤。

【請求項4】 癌の診断に使用される請求項2記載のMn金属ボルフィリン化合物からなる核磁気共鳴用診断剤。

【請求項5】 癌の診断および/または治療に使用される請求項2記載の¹⁹B保持Mnボルフィリン化合物からなる核磁気共鳴用診断剤および/または中性子捕捉療法用治療剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ボルフィリン誘導体とその用途、癌の診断・治療を行うためのミサイルの役割を果たす担体、特に新規なボルフィリンおよび金属ボルフィリン誘導体を有効成分とするシンチグラフィ、核磁気共鳴ならびに核磁気共鳴および/または中性子捕捉による癌の診断および/または治療に用いる薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】癌の新しい診断・治療法として光物理化学的蛍光診断・治療〔Photodynamic Diagnosis and Therapy (PDDT)〕が行われている。これはある種のボルフィリン化合物を静脈注射などの方法により投与し、癌組織に保持

させた後、レーザー光を照射して癌組織のみを選択的に蛍光診断し破壊するというものである。PDDTは、ボルフィリンの癌組織に保持される時間が正常組織に比べて長いという性質と光増感作用を持つという2つの性質を利用している。過去13年間に世界中で3000人以上の人々がPDDTによる悪性腫瘍の治療を受けており、癌治療法の1つとして定着しつつある。PDDTにより良好な治療成績が報告されている癌種は、網膜癌、皮膚癌、食道癌、表在性膀胱癌、初期の肺癌など多岐に渡っている。また最近では、内視鏡を用いた蛍光診断にも利用されるようになった。

【0003】我々もこれらボルフィリンが持つ諸性質(癌細胞性、蛍光物質、殺細胞性)を考慮に入れ700種以上の誘導体を合成し、特許出願してきた。そして癌組織集積性とボルフィリンの化学構造の関係を明らかにした。〔Modern Medicine, 1993, 7月号(朝日新聞社発行)〕そして特開昭62-174079を初め、ボルフィリン関連化合物として15の特許出願し、癌の光物理化学的蛍光診断・治療剤、放射性診断剤および核磁気共鳴造影剤を提供してきた。

【0004】しかしながら、我々が出願した化合物ならびに一般に開示されている化合物はボルフィリンの側鎖上で不斉炭素が存在するために立体異性体が生じ、得られた誘導体は混合物となり単離精製を困難にしている。したがって不斉炭素を含まないようなボルフィリン化合物が強く望まれていた。

【0005】現在癌の診断や治療に用いられようとしているモノクローナル抗体は最も期待されたミサイル療法である。しかしこの方法では当初考えられたほど抗体が癌組織に集積性を示さず、抗体が高分子量であるために、臨床例で高率にその抗体に対する抗体すなわちHAMMA現象が生じることが明らかになった。そして大きな壁にぶつかって進展を阻まれている。一方スマックスに代表される高分子に制癌剤などを結合させて治療を行う方法にも限界があり(動脈注射法では良好な成績が見られる、しかし静脈投与ではそれほどでもない)、難しい。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、ボルフィリン骨格上の側鎖を不斉炭素不含-CHO、-CH₂OH、-COOHおよび-NH₂などの官能基を有する化合物に誘導体化すれば、放射性短半減期金属化合物(ラジオアイソトープ、R1化合物)、中性子捕捉療法用¹⁹B化合物や制癌剤などの種々の官能基を持つ生理活性物質と融合または結合し、癌の新規な診断・治療剤を提供できるのではないかと、種々研究を重ねた。

【0007】

【問題を解決するための手段】その結果、前々願誘導体(特願平5-97857号)および前願誘導体(特願平4-276488号)の中で血液由来のプロトボルフィ

e Porphyrins] (Academic Press 発行、1978年)等に記載された常套の方法によってこれを行うことができる。

【0017】すなわち、工程(a、b)については光化学反応を利用してクロリン化工程(フォトプロトボルフィリン)を経由し、NaBH₄還元でジオールとなし、NaIO₄酸化で分解してこれを行うことができる。錯体化工程(c)については通常、金属の塩化物、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩等を使用してこれを行う。金属の種類としては、長波光寿命効果があるZn、Ga、逆に短縮効果があるMn、Cu、Feなどが挙げられる。またこの金属導入工程(c)は各種工程の前後を問わず、必要に応じ調整して良い。人為的に合成する代わりに、植物や動物のような天然資源からこれを取扱しても良い。

【0018】次に、以上のようにして構成したホルミル化合物および/またはその金属錯体(Ⅰ)を末端OH基に誘導体化するには還元工程(e)に付す。すなわち、スピログラフィスおよび/またはその金属錯体をNaBH₄処理して、目的相体のアルコール基相持ボルフィリン誘導体(ⅠⅠ)を製造する。また末端COOH基に誘導体化するには、(Ⅰ)を酸化工程(f)あるいはヒドラジノ誘導体による縮合工程(g)、あるいは(ⅠⅠ)をジカルボン酸によるエステル結合工程(h)に付す。すなわち、(Ⅰ)をAg₂O等の酸化剤で処理するかまたはカルボン酸相持ヒドラジン誘導体と反応させるか、あるいは(ⅠⅠ)をジカルボン酸無水物と反応させて目的相体であるカルボキシル基相持ボルフィリン誘導体(ⅠⅠⅠ)を製造する。その具体例としては以下のものを挙げることができる。

(1) 2-ヒドロキシメチル-4-ビニル-デューテロボルフィリン (以下OH-S-Pと言う)

(2) 2-ヒドロキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン (以下OH-Mn-S-Pと言う)

(3) 2-ヒドロキシメチル-4-ビニル-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下OH-S-P-Aspと言う)

(4) 2-ヒドロキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下OH-Mn-S-P-Aspと言う)

(5) 2-カルボキシ-4-ビニル-デューテロボルフィリン (以下COOH-S-Pと言う)

(6) 2-カルボキシ-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン (以下COOH-Mn-S-Pと言う)

(7) 2-カルボキシ-4-ビニル-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下COOH-S-P-Aspと言う)

(8) 2-カルボキシ-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下COOH-Mn-S-P-Aspと言う)

(9) 2-メチリデンヒドラジノ-p-安息香酸-4-ビ

ニル-デューテロボルフィリン (以下pPhCOOH-S-Pと言う)

(10) 2-メチリデンヒドラジノ-p-安息香酸-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン (以下pPhCOOH-Mn-S-Pと言う)

(11) 2-メチリデンヒドラジノ-p-安息香酸-4-ビニル-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下pPhCOOH-S-P-Aspと言う)

(12) 2-メチリデンヒドラジノ-p-安息香酸-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下pPhCOOH-Mn-S-P-Aspと言う)

(13) 2-メチリデンヒドラジノ-m-安息香酸-4-ビニル-デューテロボルフィリン (以下mPhCOOH-S-Pと言う)

(14) 2-メチリデンヒドラジノ-m-安息香酸-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン (以下mPhCOOH-Mn-S-Pと言う)

(15) 2-メチリデンヒドラジノ-m-安息香酸-4-ビニル-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下mPhCOOH-S-P-Aspと言う)

(16) 2-メチリデンヒドラジノ-m-安息香酸-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下mPhCOOH-Mn-S-P-Aspと言う)

(17) 2-サクシニルオキシメチル-4-ビニル-デューテロボルフィリン (以下Succinyl-O-S-Pと言う)

(18) 2-サクシニルオキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン (以下Succinyl-O-Mn-S-Pと言う)

(19) 2-グルタリルオキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン (以下Glutaryl-O-Mn-S-Pと言う)

(20) 2-メチリデンカルバジン酸メチル-4-ビニル-デューテロボルフィリン (以下NHCOOEt-Mn-S-Pと言う)

(21) 2-メチリデンセミカルバゾン-4-ビニル-デューテロボルフィリン (以下NHCONH₂-Mn-S-Pと言う)

(22) 2-メチリデンチオセミカルバゾン-4-ビニル-デューテロボルフィリン (以下NHCSNH₂-Mn-S-Pと言う)

【0019】一方、(Ⅰ)を末端NH₂基に誘導体化するには、縮合(工程iまたはj)について還元(工程k)に付す。すなわち、(Ⅰ)にオキシムまたはニトロアルカンを縮合反応させる。次いで、Zn/HOAc等の適当な還元剤で処理して目的相体であるアミノ基相持金属ボルフィリン誘導体(ⅠⅣ)を製造する。また、必要であれば、R₂を適宜、溶解促進または保護基としてアミ

ド結合(工程1)に付す。すなわち、 R_2 のカルボン酸残基に、アスパラギン酸等のアミノ酸またはモノエタノールアミンやアミノアルコール等のアミノアルコールを縮合剤WSCなどを用いて反応させて、目的のボルフリン化合物を製造する。また加水分解(工程d)は各工程の前後を問わず、必要に応じ調整して良い。

【0020】以下に、代表例を挙げて、本願アミノ基担持ボルフリン化合物(IV)の調整を、更に具体的に説明する。例えば、式中 R_1 が NH_2 、 M がMn、 R_2 がOHの場合(25)には、前々願、前願において記載のフォトボルフィリンジメチルエステルをNaBH₄にて還元後、NaIO₄で酸化分解してスピログラフィスジメチルエステルを得る。本アルデヒド体をヒドロキシアルミンにてオキシム化を行い、次いでボルフリン骨格内にZn金属錯体化を施した。得られたZn金属オキシムボルフリンジメチルエステルを酢酸中Zn粉末にて還元し、次いでZn錯体からMn錯体に変換後加水分解処理し、目的とする担体、Mn金属アミノ基担持ボルフリン(25)を得た。その具体例としては以下のものを挙げることができる。

【0021】(23) 2-アミノメチル-4-ビニル-デューテロボルフィリン(以下 NH_2 -SPと云う)

(24) 2-アミノメチル-4-ビニル-Zn-デューテロボルフィリン(以下 NH_2 -Zn-SPと云う)

(25) 2-アミノメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン(以下 NH_2 -Mn-SPと云う)

(26) 2-アミノメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸(以下 NH_2 -Mn-SP-Aspと云う)

(27) 2-サクシニルアミノメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン(以下SuccinylNH-Mn-SPと云う)

(28) 2-サクシニルアミノメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸(以下SuccinylNH-Mn-SP-Aspと云う)

(29) 2-グルタリルアミノメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン(以下GlutarylNH-Mn-SPと云う)

(30) 2-アミノメチル-4-ビニル-Zn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアミノエタノール(以下 NH_2 -Zn-SP-NHEtOHと云う)

(31) 2-アミノメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアミノエタノール(以下 NH_2 -Mn-SP-NHEtOHと云う)

(32) 2-メチリデンp-アミノベンゾヒドラゾン-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン(以下pPhNH₂-Mn-SPと云う)

(33) 2-メチリデンm-アミノベンゾヒドラゾン-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン(以下mP

hNH₂-Mn-SPと云う)

(34) 2-アミノメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスグルコサミン(以下NH₂-Mn-SP-NHgluと云う)

【0022】一方、以上によって得られたOH基やNH₂基等の官能基を持つボルフリン誘導体は、以前出願(特願平1-60320号)した条件にてEDTA化、DTPA化(工程m)、続いて放射性診断剤のための短半減期放射性金属で錯体化(工程n)を行った。

【0023】上記担体を用いて更に癌の診断剤や治療剤として利用するには、以下に代表例を挙げてキレート担持ボルフリンの調整を更に具体的に説明する。例えば、先に得られた化合物OH-Mn-SP-Asp

(4) をピリジン等の有機溶媒に溶解し、DTPAを加えて以前出願した(特開昭62-174079号、特公平4-24661号、特開平2-76881号、特開平3-261786号)の方法にしたがって合成・精製処理し、DTPA結合ボルフリン誘導体(36)を得た。その担体例としては、以下のものを挙げることができる。

【0024】(35) 2-ジエチレントリアミン-四酢酸-アセチルオキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン [以下DTPA-O-Mn-SP(STA-R1)と云う]

(36) 2-ジエチレントリアミン-四酢酸-アセチルオキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 [以下DTPA-O-Mn-SP-Asp(STA-R12)と云う]

(37) 2-ジエチレントリアミン-四酢酸-メチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィリン [以下DTPANH-Mn-SP(STA-RN101)と云う]

(38) 2-ジエチレントリアミン-四酢酸-メチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロボルフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 [以下DTPANH-Mn-SP-Aspと云う]

【0025】結合金属が放射性金属であるボルフリン化合物の金属複合体は、上記と同様にして対応するキレート担持ボルフリン化合物と対応する放射性金属化合物からこれを調整することが出来る。例えば放射性金属が⁶⁷Ga、¹¹¹Inまたは²⁰¹Tlである場合は、それぞれ⁶⁷GaCl₃、¹¹¹InCl₃または²⁰¹TlCl₃を使用すればよい。また、放射性金属が^{99m}Tcである場合は、過テクネチウム酸塩(例えばNa^{99m}TcO₄)を適当な還元剤(たとえばヒドロサルファイトナトリウム、塩化第一スズ)とともに使用すればよい。かくしてえられたキレート担持ボルフリン金属複合体の具体例は次のとおりである。

【0026】(39) 2-^{99m}Tc-ジエチレントリアミン-四酢酸-アセチルオキシメチル-4-ビニル-

Mn-デューテロポリフィリン [以下^{***} Tc-DTPAO-Mn-SP (^{***} TC-STA-R21) と言う]

(40) 2-¹¹¹ In-ジエチレントリアミン-四酢酸-アセチルオキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィリン (以下¹¹¹ In-DTPAO-Mn-SPと言う)

(41) 2-^{55m} Tc-ジエチレントリアミン-四酢酸-アセチルオキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 [以下^{55m} Tc-DTPAO-Mn-SP-Asp (^{55m} TC-STA-R12) と言う]

(42) 2-¹¹¹ In-ジエチレントリアミン-四酢酸-アセチルオキシメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下¹¹¹ In-DTPAO-Mn-SP-Aspと言う)

(43) 2-^{55m} Tc-ジエチレントリアミン-四酢酸-メチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィリン [以下^{55m} Tc-DTPANH-Mn-SP (^{55m} TC-STA-RN101) と言う]

(44) 2-¹¹¹ In-ジエチレントリアミン-四酢酸-メチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィリン (以下¹¹¹ In-DTPANH-Mn-SPと言う)

(45) 2-^{55m} Tc-ジエチレントリアミン-四酢酸-メチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下^{55m} Tc-DTPANH-Mn-SP-Aspと言う)

(46) 2-¹¹¹ In-ジエチレントリアミン-四酢酸-メチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 (以下¹¹¹ In-DTPANH-Mn-SP-Aspと言う)

【0027】他方、BNCT療法用¹⁰ B化合物と結合させるには(工程)、好ましくはNH₂基等の官能基を持つポリフィリン誘導体を選ばれる。すなわち、(I V)にカルボン酸残基を持つデカボラン誘導体(Na₂¹⁰ B₁₂ H₁₁ SCH₂ CH₂ COOH)を適当な縮合剤DCC、WSCなどを用いてアミド縮合させた。以上これらの諸反応は、一般有機化学実験書中に記載された常套の方法によって、これを行うことができる。なおいずれの場合も、適宜脱水剤や脱酸剤のような反応促進剤や縮合剤の使用も考慮されてよい。

【0028】次に、¹⁰ B担持Mnポリフィリンの調製を更に具体的に説明する。例えば、先に得られた化合物NH₂-Mn-SP-Me (25のジメチルエステル体)をDMF等の有機溶媒に溶解し、別途調製したNa₂¹⁰ B₁₂ H₁₁ SCH₂ CH₂ COOHを加え縮合

剤としてWSCを用いてアミド結合体を得る。得られたエステル体を加水分解して¹⁰ B担持Mn-ポリフィリン誘導体を得た。その具体例としては、以下のものを挙げる事が出来る。

【0029】(47) 2-デカボランニチオエチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィリン [以下¹⁰ B₁₂-NH₂-Mn-SP (STA-BX900) と言う]

(48) 2-デカボランニチオエチルカルバモイルメチル-4-ビニル-Mn-デューテロポリフィニル-6、7-ビスアスパラギン酸 [以下¹⁰ B₁₂-NH₂-Mn-SP-Asp (STA-BX902) と言う]

【0030】本発明によるポリフィリン誘導体の医薬品製剤の製造は自公知法により行われ、本発明による誘導体を適当な緩衝液で溶解するだけでよい。好適な添加物として例えば医薬的に容認できる溶解補助剤(例えば有機溶媒)、pH調整剤(例えば酸、塩基、緩衝液)、安定剤(例えばアスコルビン酸)、賦形剤(例えばグルコース)、等張化剤(例えば塩化ナトリウム)などが配合されてもよい。

【0031】本発明による薬剤はポリフィリン系薬剤としての必要十分な特性すなわち燐光寿命、アルブミンに対する親和性、特定臓器特に癌に対する特異的集積性、殺細胞効果、水溶性、純度など充分満足しているものである。本発明による薬剤の良好な水溶性は、高濃度溶液(50mg/ml)の製造を可能とし、更に本発明による薬剤は試験管内だけでなく生体内でも高い安定性を示す。

【0032】

【作用】本発明にかかるポリフィリン化合物は、ポリフィリン骨格の鎖末端に、アルデヒド残基・アルコール残基・アミノ残基、またはカルボン酸残基など種々の官能基を持ち、あるいはポリフィリン骨格内に金属錯体を有する点に化学構造上の特徴を有し、その生理活性物質との付加・結合を構築しやすいように工夫した化合物である。その結果種々の生理学的もしくは薬理学的特性を発揮する。

【0033】これらポリフィリン誘導体は癌細胞に選択的に集積し、かつ癌細胞からの排泄が遅い。なお、正常な臓器や細胞からは速やかに排泄されるため、それらに損傷を与えることはない。元来、ポリフィリン誘導体の殆どものは光に対して強い作用を有するが、本発明に従ってポリフィリン誘導体の鎖先に多官能性官能基を導入ならびに金属錯体化することによって正常組織からの排泄性を高めるとともに、光毒性の発現を抑制するようデザインした誘導体が可能となった。また、これらからラジオアイソトープや¹⁰ Bなどの生理活性物質を誘導体化することによって、診断や治療を目的とする剤にもなることが出来た。これらの特性(親和性、殺細胞効果、水溶性、生理活性物質の阻害)に基づき、

本発明のポリフィリン誘導体は特定の臓器、特に癌や悪性腫瘍に対する診断・治療用の薬剤として有用である。

【0034】以下実施例を挙げて説明する。なお、実施例での収率はすべて出発原料であるS-P-Meやその中間体から換算し求めた値である。

【0035】

【実施例】

実施例 1

スピログラフィスポリフィリンジメチルエステルの合成
特開平5-97857ならびにR. K. Dinello
らの方法 [The Porphyrins, Academic Press 発行, Vol. 1, 303 (1978)] に準じて合成した。すなわち、フォトプロト
フィリンジメチルエステル (P-Me) 1 g をクロホルム
300 ml に溶解し、室温攪拌下に5%ソジウムボ
ロハイドライド (SBH) のメタノール溶液20 ml を
滴下後30分間反応せしめた。反応後、反応液に10%
クエン酸水溶液を加え、水洗分液後クロホルム層を減
圧濃縮した。得られた濃縮物をオキシサン100 ml に
溶解し、10%過ヨウ素酸ナトリウム水溶液10 ml お
よび3%塩酸40 ml を加え、室温で18時間放置し
た。反応溶液中に析出した紫色結晶を濾取し、水洗乾
燥後クロホルム-メタノールにて再沈殿し、スピログ
ラフィスポリフィリンジメチルエステル (S-P-Me) を
得た。(450 mg, 47.3%)

【0036】実施例 2

S-P-Meの還元

実施例1で得られたS-P-Me 2 g をクロホルム100
ml に溶解後、1%ソジウムボロハイドライド/メタ
ノール溶液100 ml を加え還元した。還元液を20%
クエン酸溶液、0.9%生理食塩水で洗浄後減圧濃縮
し、クロホルム-n-ヘキサンにより再沈殿を行いO
H-S-P-Me [(1) のメチルエステルを得た。(2
g, 収率97.1%)

【0037】実施例 3

OH-S-P-MeのMn金属錯体化

実施例2で得られたOH-S-P-Me 2 g をクロホルム
-メタノール (1:1 v/v) 100 ml に溶解し、
酢酸マンガン4 g を加えて60℃に加熱し、攪拌下
2時間反応させた。反応液にクロホルムを加え0.9
%生理食塩水、次いで20%クエン酸溶液で洗浄後、ク
ロホルム層を減圧濃縮した。得られた濃縮物をメタノ
ール-酢酸エチル-n-ヘキサンにて再沈殿を行いOH
-Mn-S-P-Me [(2) のメチルエステル] を得
た。(2.3 g, 収率100%)

【0038】実施例 4

OH-Mn-S-P-Meの加水分解

実施例3で得られたOH-Mn-S-P-Me 2.3 g を
エタノール20 ml に溶解後、10%水酸化ナトリウム
溶液30 ml を加え加水分解した。加水分解液を20%

クエン酸溶液にて中和後クロホルムで抽出した。抽出
物を減圧濃縮しメタノール-酢酸エチル-n-ヘキサン
にて再沈殿を行いOH-Mn-S-P (2) を得た。

(2.05 g, 収率92.8%)

【0039】実施例 5

OH-Mn-S-Pのアスパラギン酸誘導体化

実施例4で得られたOH-Mn-S-P (2) 1.0 g を
メタノールに溶解し、ジシクロヘキシルアミン (DCHA)
にて常法によりOH-Mn-S-P-DCHA塩
(1.5 g) とした。DCHA塩をクロホルム60
ml およびアセトニトリル20 ml に溶解し、アスパ
ラギン酸ジメチルエステル (AspMe) 塩酸塩1.5 g
を加え、水溶性カルボジミド (WSC) 1.9 g を徐
々に加えて4時間反応させた。反応後 (TLCにて反応
終了点を確認)、反応液を水洗分液後、クロホルム層
を減圧濃縮した。得られた濃縮物をエタノール20 ml
に溶解後、10%水酸化ナトリウム溶液30 ml を加え
加水分解した。加水分解液を20%クエン酸溶液にて中
和後クロホルムで抽出した。抽出物を減圧濃縮しメタ
ノール-酢酸エチル-n-ヘキサンにて再沈殿を行いO
H-Mn-S-P-Asp (4) を得た。(1.3 g, 収
率96.3%)

【0040】実施例 6

OH-Mn-S-PおよびOH-Mn-S-P-AspのD
TPA誘導体化

実施例4で得られたOH-Mn-S-P (2) 1.0 g お
よび実施例5で得られたOH-Mn-S-P-Asp
(4) 1.3 g をそれぞれ別々に採り、特開平2-76
881に準じて操作し、前者はビリジン56 ml に溶解
し無水エチレントリアミン五酢酸 (無水DTPA)
2.0 g を加え、室温攪拌下に20時間反応させた。後
者はビリジン75 ml に溶解し無水DTPA 2.8 g を
加え、室温攪拌下に4時間反応させた。反応後、それ
ぞれ別々に反応液をろ過しろ液を減圧濃縮した。得られ
た濃縮物をメタノール-酢酸エチルにて再沈殿を数回繰り
返し行い、DTPA-O-Mn-S-P [STA-R21
(35)] およびDTPA-O-Mn-S-P-Asp [S
TA-R12 (36)] を得た。(0.2 g, 収率1
2.7%, 0.32 g, 収率17.3%)

【0041】実施例 7

OH-Mn-S-Pのコハク酸誘導体化

実施例4で得られたOH-Mn-S-P (2) を100 ml
g 採り、ビリジン5 ml に溶解し無水コハク酸100 mg
を加え室温攪拌下に30分間反応させた。反応後、反
応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮物を
メタノール-酢酸エチルにて再沈殿を数回繰り直し行
い、Succinylo-Mn-S-P (18) を得た。
(90 mg, 収率78.0%)

【0042】実施例 8

S-P-Meオキシム体の合成

13

実施例1で得られたSP-Me7.0gをピリジン780mlに溶解後、塩酸ヒドロキシルアミン18gを加え室温攪拌下30分反応させた。反応液を減圧濃縮後、濃縮物0.9%生理食塩水1lを加え結晶を析出させ濾取した。得られた結晶を乾燥後、クロロホルム-メタノール-酢酸エチル-n-ヘキサンにて再沈殿を行いSP-Meのオキシム体(NO-H-SP-Me)を得た。(7.2g、収率100%)

【0043】実施例 9

NOH-SP-MeのZn金属錯体化

実施例8で得られたNOH-SP-Me2.0gをクロロホルム100mlに溶解し、メタノール100mlに酢酸亜鉛5gを溶解した液を加えて、室温攪拌下1時間反応させた。反応液にクロロホルムを加え0.9%生理食塩水および5%クエン酸溶液で洗浄後、クロロホルム層を減圧濃縮した。得られた濃縮物をピリジン-酢酸エチル-n-ヘキサンにて再沈殿を数回繰り返し、NOH-Zn-SP-Meを得た。(2.2g、収率100%)

【0044】実施例 10

NOH-Zn-SP-Meの還元

実施例9で得られたNOH-Zn-SP-Me2.0gを、ジメチルスホホキシド100mlおよび酢酸200mlに溶解後、室温攪拌下に亜鉛粉末12gを数回に分けて加え5時間反応した。反応液を濾過し濾液に15%食塩水900mlを加え結晶を析出させ濾取した。得られた結晶を乾燥後、クロロホルム-メタノール-酢酸エチル-n-ヘキサンにて再沈殿を数回繰り返し、NH₂-Zn-SP-Me〔(24)のメチルエステル〕を得た。(700mg、収率35.7%)

【0045】実施例 11

NH₂-Zn-SP-MeのMn金属錯体化

実施例10で得られたNH₂-Zn-SP-Me700mgを酢酸70mlに溶解後、酢酸マンガン3.4gを加えて60℃に加温し、攪拌下3時間反応させた。反応液に15%食塩水400mlを加え結晶を析出させ濾取した。得られた結晶を乾燥後、クロロホルム-メタノール-酢酸エチル-n-ヘキサンにて再沈殿を数回繰り返し、NH₂-Mn-SP-Me〔(25)のメチルエステル〕を得た。(375mg、収率54.4%)

【0046】実施例 12

NH₂-Mn-SPのDTPA誘導体化

実施例11で得られたNH₂-Mn-SP-Me100mgをピリジン2mlに溶解し、10%ピリジン10ml、無水DTPA00mgを加え、室温攪拌下30分反応させた。反応後、反応液をろ過しろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮物をメタノール-酢酸エチルにて再沈殿を数回繰り返し行い、DTPANH-Mn-SP-Me〔(37)のメチルエステル〕45mgを得た。得られた結晶体全量を45mgをメタノール10mlに溶解後、10%水酸化ナトリウム溶液10mlを加え室温下

14

3時間放置し加水分解した。加水分解液を20%クエン酸水溶液にて中和後、クロロホルムで抽出した。抽出物を減圧濃縮しメタノール-酢酸エチルにて再沈殿を行い、DTPANH-Mn-SP〔STA-RN101(37)〕を得た。(30mg、収率9.3%)

【0047】実施例 13

NH₂-Mn-SPのCoクエン酸誘導体化

実施例11で得られたNH₂-Mn-SP-Meを50mg撚り、ピリジン5mlに溶解し無水Coクエン酸30mgを加え室温攪拌下に30分間反応させた。反応後、反応液をろ過しろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮物をメタノール-酢酸エチルにて再沈殿を数回繰り返し行い、SuccinylNH-Mn-SP-Me〔(27)のメチルエステル〕40mgを得た。得られた結晶体全量をメタノール10mlに溶解後、10%水酸化ナトリウム溶液10mlを加え室温下3時間攪拌して加水分解した。加水分解液を20%クエン酸水溶液にて中和後、クロロホルムで抽出した。抽出物を減圧濃縮しメタノール-酢酸エチルにて再沈殿を行いSuccinylNH-Mn-SP(27)を得た。(30mg、収率56.9%)

【0048】実施例 14

STA-R21、STA-R12およびSTA-RN101の^{99m}Tc標識特開平2-76881と同様に操作して各ボルフィリン誘導体の^{99m}Tcによる標識を行った。すなわち、アスコルビン酸35mgを脱酸素水100mlに溶解し、アスコルビン酸溶液とした。一方、無水塩化第一スズ190mgを脱酸素水100mlに溶解しスズ溶液とした。他方、脱酸素酢酸緩衝液(pH5.2)を用意した。アスコルビン酸溶液、スズ溶液および酢酸緩衝液を混合し、各ボルフィリン誘導体〔実施例6で得られたSTA-R21(35)、STA-R12(36)および実施例12で得られたSTA-RN101(37)〕(1.5mM)を別々に加え、標識に供するまで凍結保存した。動物実験を行う前に凍結3種各誘導体含有溶液を解冻し、過チオケチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)/生理食塩水0.3ml(標識時放射能:300MBq)を加えて、振とう混和し^{99m}Tc-DTPAO-Mn-SP(^{99m}Tc-STA-R21(39))、^{99m}Tc-DTPAO-Mn-SP-Asp(^{99m}Tc-STA-R12(41))および^{99m}DTPANH-Mn-SP(^{99m}Tc-STA-RN101(43))の注射液をそれぞれ別々に調製した。標識率(放射化学的純度)は90%以上であった。

【0049】実施例 15

^{99m}Tc-STA-R21、^{99m}Tc-STA-R12および^{99m}Tc-STA-RN101の拒絶動物実験

実施例14で得られた3種類のボルフィリン誘導体のCo

15

ロン26(大腸癌)移植マウスにおける体内挙動を検討した。供試動物として体側にコロロン26を移植したCDF₁系雌性マウスを用い、^{99m}Tcをラベル化した各種ポリリン誘導体(投与量1.5mM)をマウス尾静脈より投与し、腫瘍を含む体内分布を日立ガンマカメラ(RC-135E)および日立核医学画像処理装置(RP-200)を使用し、薬剤投与後1分間毎に撮像し(図1)データを記録した。ROI設定には腫瘍、肝臓、肺臓、心臓、大腿部を選択し、腫瘍と各臓器との比(表1およびクリアランスカーブ(図2)より各誘導体の体内動態を検討した。

10

*

化 合 物 名	時 間	腫/臓器		
		腫/肝臓	腫/肺臓	腫/心臓
(38) ^{99m} Tc-STA-R21	3	6.295	1.730	1.389
	6	9.256	2.386	1.685
(41) ^{99m} Tc-STA-R12	3	9.324	6.126	1.651
	6	9.285	3.892	1.763
(43) ^{99m} Tc-STA-RN101	3	9.262	1.882	1.493
	6	9.185	2.272	1.927

【0053】図2は腫瘍、肝臓、肺臓、心臓および皮膚におけるクリアランスカーブを示す。腫瘍を除く他の臓器においては時間とともにカウントが減少するのに反して、腫瘍部分では180分に至るまで増大傾向を示し本誘導体が腫瘍組織に集積することを証明した。このことは^{99m}Tcのような放射性短半減期金属化合物の高キャリアーとしてSTA-Rシリーズが有用であることを示している。

【0054】実施例 16

¹⁰B₁₂H₁₁ SCH₂CH₂COOHの合成
Williamsonのエーテル合成を準用して、ソジウムボロキヤプテート¹⁰B(Na₂¹⁰B₁₂H₁₁SH·H₂O)500mgをジメチルスルフォキシド5mlに溶解し、ついでモノプロポピオン酸メチル400mgを加え、攪拌下に2N KOH5mlを滴下し室温で3時間反応させた。反応液を中和後、析出した結晶を濾取し、乾燥後Na¹⁰B₁₂H₁₁ SCH₂CH₂COOHの白色結晶を得た。(310mg、収率49.9%)

16

*【0050】図1は^{99m}Tc-STA-R12(41)の投与3分後から30分毎に撮像したシンチグラム画像を示す。投与後30分までは腫瘍部分(↓印)に集積が認められなかったが、60分を超えた頃より次第に腫瘍部分が明確に画出できた。

【0051】表1は各誘導体(39、41および43)の投与後3時間、6時間時点における腫瘍と各臓器のカウント比を示す。肝臓を除いて、STA-Rシリーズは何れの場合にも高い腫瘍/臓器(比)を示した。

【0052】

【表1】

【0055】実施例 17

¹⁰B-NH₂-Mn-SPの合成

Na₂¹⁰B₁₂H₁₁ SCH₂CH₂COOH80mgをDMF2ml、クロロホルム20mlに溶解し、NH₂-Mn-SP-Me160mgを加えた後、WSC100mgを数回に分けて添加し、率倍攪拌下1時間反応させた。反応液を10%クエン酸溶液および0.9%生理食塩水にて洗浄後、クロロホルム層を減圧濃縮した。得られた濃縮物をエタノール5mlに溶解後、10%水酸化ナトリウム溶液10mlを加え加水分解した。加水分解液を20%クエン酸溶液にて中和後クロロホルムで抽出した。抽出物を減圧濃縮しメタノール-酢酸エチルn-hexanにて再沈殿を行い¹⁰B-NH₂-Mn-SP[STA-BX900(47)]を得た。(63mg、収率37.1%)

【0056】実施例 18

STA-BX900のKG1脳腫瘍移植ラットにおけるMRI造影動物実験

実施例17で得られたSTA-BX900(47)のK

G1脳腫瘍移植ラットにおける体内挙動をMRIにて検討した。供試動物として頭頂部に穿頭孔を開け表面より5mmの深さで9Lグリオーマ細胞を移植2週間後のFisher 344系雌性ラットを用いた。STA-BX900(47)ポリフィリン誘導体(投与量 $18\mu\text{mol/kg}$)をラット尾静脈より投与し、腫瘍を含む体内分布時に脳内分布をドイツ、ブルッカー社製動物用MRI装置(BMT24/40、地場強度2.4テスラ、マルチスピンエコー法、 $T_r/T_e=500/28\text{msec}$)を使用して経時的にMRI画像を撮像し、増強度を追跡した。その結果、薬剤投与1時間後から撮像が可能であり、24時間までではほぼ一定になり、48時間後でも鮮明に画出されていた。そのMRI画像を図3、図4、図5、図6に示す。

【0057】実施例 19

STA-BX900のKG1脳腫瘍移植ラットにおける体内分布

薬剤量を $100\mu\text{mol/kg}$ 投与した以外は実施例18と同様にして操作し、投与90分後に動物を犠牲死させ、脳内組織をとりだし、Bの生体内分布量を誘導結合高周波プラズマ発光分析(ICP分析)により求めた。その結果、B濃度は腫瘍脳では 160ppm 、血液中のそれでは 44ppm 、脳の正常部分では 3ppm であった。したがって脳内の癌化された部分のみに本化合物が集積していることが分かる。

【0058】

【発明の効果】本発明のポリフィリン誘導体はその側鎖*

*上に不斉炭素を有さず、末端官能基にケトン基、水酸基、アミノ基、カルボキシ基を持ち、いかなる生理活性物質でも簡単に結合または縮合できるので、癌の診断(R1やMRI用の薬剤)あるいは癌の治療薬(^{131}I Bを用いるBNCT用の薬剤)にきわめて有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 ^{225}Ac -STA-R12(41)投与後30分毎のシンチ画像を示す写真である。

【図2】 ^{225}Ac -STA-R12(41)投与後の腫瘍を含む各臓器のクリアランスカーブを示す図である。

【図3】薬剤投与前のラット脳のMRI画像を示す写真である。

【図4】STA-BX900(47)投与6時間後のMRI画像を示す写真である。

【図5】STA-BX900(47)投与24時間後のMRI画像を示す写真である。

【図6】STA-BX900(47)投与48時間後のMRI画像を示す写真である。

【符号の説明】

左上部の数字 薬剤投与後の時間(分)

↓印 腫瘍部分

1 腫瘍

2 肝臓

3 脾臓

4 心臓

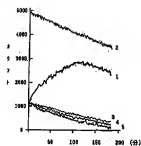
5 皮膚

【図1】

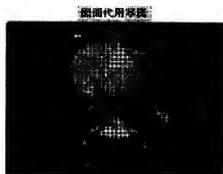
図面代用写真



【図2】



【図3】



【図4】



【図5】

界面代用装置



【図6】

界面代用装置

